

CASOS CLÍNICOS

ENCEFALOPATÍA NECROTIZANTE AGUDA (ENA): REPORTE DE CASOS

RESUMEN:

La encefalitis necrotizante aguda (ENA) es una rara enfermedad del SNC de curso fulminante con necrosis tisular, de carácter parainfeccioso. Presenta secuelas neurológicas graves. Se presenta de manera aguda con depresión del sensorio y convulsiones. El mismo es precedido por un cuadro infeccioso. El diagnóstico se basa en lesiones características del SNC. Afecta principalmente a niños pequeños y jóvenes, requiriéndose su reconocimiento precoz y tratamiento apropiado. Nuestro objetivo es reportar 3 casos de encefalopatía necrotizante aguda que ingresaron a nuestro hospital, mostrar su presentación clínica y hallazgos neurorradiológicos que orientaron al diagnóstico. Todos los casos presentaban criterios sugestivos de ENA.

PALABRAS CLAVES: Encefalopatía necrotizante aguda, neuroimagen, niños

ABSTRACT:

Acute necrotizing encephalitis (ENA) is a rare CNS condition of fulminating parainfectious course with tissue necrosis during the course of viral infection. It presents severe neurological sequelae. It associates acute encephalopathy with sensory depression and seizures, which is preceded by an infectious disease. The diagnosis is based on characteristic lesions of the CNS. It mainly affects kids and young children, requiring early recognition and appropriate treatment. Our objective is to report 3 cases of acute necrotizing encephalopathy that entered our hospital. Show your clinical presentation and neuroradiological findings that guided the diagnosis. All the cases presented criteria suggestive of ENA.

KEY WORDS: Acute necrotizing encephalopathy, neuroimaging, child

AUTORES:**SÁNCHEZ, AGOSTINA**

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

GUTIERRES, BETSY

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

SARTI, M.

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

PEDERSOLI, MARIANO

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

LUCERO, MARIEL

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

SARISJULI, NICOLÁS

Servicio de Neurología Infantil Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

Correspondencia: agostinasanchez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN:

La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es una rara enfermedad del SNC de curso fulminante con necrosis tisular durante el curso de infección viral⁽¹⁾. Se presenta de manera aguda con depresión del sensorio y convulsiones. Afecta principalmente a lactantes y niños (50% de los casos se observa en niños entre 6 y 18 meses)^(1,2). El diagnóstico se basa en lesiones características del SNC. Presenta un pronóstico variable. La correlación entre la neuroimagen y las secuelas neurológicas no es buena; la presencia de hemorragia, cavitación y la extensión de las lesiones se asocian a mayor mortalidad y secuelas permanentes. La mayoría de los pacientes fallecen en la fase aguda, mientras que los sobrevivientes presentan secuelas de gravedad variable.

Nuestro objetivo es reportar 3 casos de encefalopatía necrotizante aguda que ingresaron a nuestro hospital. Describir su presentación clínica y hallazgos neurorradiológicos que orientaron al diagnóstico. Todos los casos presentaban criterios sugestivos de ENA.

Caso clínico N.º 1

Paciente femenina de 6 meses de edad que ingresa a nuestro hospital con cuadro de encefalopatía aguda, exantema eritematoso y fiebre.

Presenta como antecedente personal: recién nacido pretérmino. Internada durante un mes en neonatología, requiriendo oxigenoterapia por 15 días. La ecografía cerebral del periodo neonatal fue normal, al igual que su desarrollo psicomotor. El esquema de vacunación no estaba completo.

Al ingreso se observa exantema eritematoso generalizado. Se encuentra hiporreactiva con mirada fija, miosis bilateral y diplejía facial. Presenta hipotonía generalizada con hipertonía axial e hiperreflexia osteotendinosa con movimientos involuntarios en miembro superior derecho. Se evidencia además hemiparesia izquierda.

En los análisis realizados se observó plaquetopenia y alteración de la función hepática, no encontrándose alteraciones metabólicas en los mismos. Por inmunofluorescencia directa se detecta Parainfluenzae 2 en aspirado nasofaríngeo.

Con sospecha diagnóstica de encefalopatía aguda se procedió a realizar punción lumbar donde se observó hiperproteinorraquia con leve pleocitosis. Cultivo virológico y bacteriológico negativos. Por clínica del paciente se medica con ceftriaxona y acyclovir endovenoso (EV). EEG bajo sueño: trazado lentificado con incremento de ondas delta compatible con encefalopatía.

En la TAC de cerebro simple se observaron imágenes hipodensas en ganglios basales bilaterales y región subcortical parietal derecha (isquemia).

En la RMN de encéfalo con contraste se constatan imágenes hiperintensas bilaterales y simétricas en T2-FLAIR que afectan a ambos talamos y brazo posterior de cápsula interna periventricular, cuerpo caloso y región parietal derecha. (Figs. 1-3). Las mismas no presentan realce con contraste. En secuencia de difusión se observa restricción de las imágenes (presencia de edema citotóxico) con área de necrosis en el centro de los talamos. La espectroscopia fue normal.

Se indicaron pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día (EV) por 5 días logrando mejoría clínica y alta a los 25 días con corticoides por vía oral.

La paciente no volvió a controlarse.

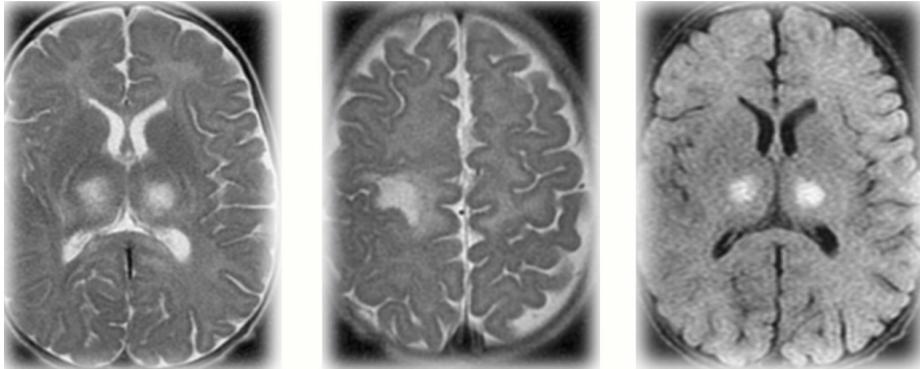


FIGURA 1-2-3 RMN de encéfalo secuencias T2 y FLAIR: Imágenes hiperintensas bilaterales y simétricas en tálamos, brazo posterior de cápsula interna, cuerpo calloso, regionperiventricular y parietal derecho.

Caso clínico N.º 2

Paciente femenina de 12 meses de vida, sin antecedentes pre ni perinatales de relevancia, ingresa por presentar súbitamente vómitos asociados a deterioro del sensorio y crisis focales en miembro superior izquierdo.

Al ingreso se encuentra somnolienta, hiporeactiva con hipotonía de predominio axial. Se constata hemiparesia braquiocrural izquierda con signos de piramidalismo.

En la punción lumbar se evidenció pleocitosis leve con proteinorraquia normal. Se medica con ceftriaxona y acyclovir (EV).

Todos los análisis realizados fueron normales, incluyendo el amonio y ácido láctico

En el EEG bajo sueño se observó trazado desorganizado con actividad lenta theta y delta irregular en ambos hemisferios.

En la RMN de encéfalo con contraste se observaron lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR que afectan ambos tálamos a predominio izquierdo, corteza temporoparietal a predominio izquierdo. Lesiones subcorticales que se extienden al ventrículo, cuerpo calloso y región perisilviana con efecto de masa al ventrículo lateral izquierdo. Presentó realce con contraste. Se observó restricción en difusión. (Figs, 4 y 5) La espectroscopia fue normal. Se indicaron pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día (EV) por 5 días logrando mejoría clínica y alta a los 23 días con corticoides por vía oral.

La paciente presentó una evolución tórpida. Actualmente presenta parálisis cerebral tipo distónica.

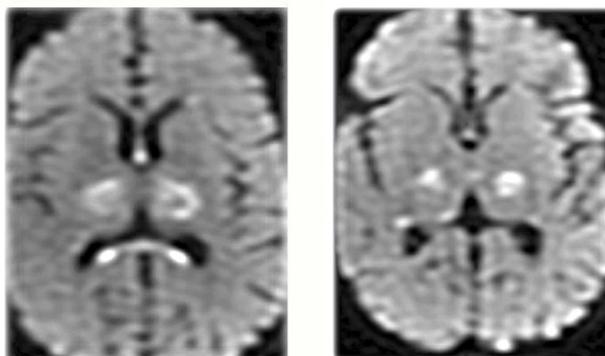


FIGURA 4-5:
Secuencia difusión:
Restricción en ambos tálamos, cuerpo calloso con áreas de necrosis en su interior.

Caso clínico N.º 3

Paciente femenina de 3 meses y 26 días que es llevada a la consulta por presentar 3 días de somnolencia, irritabilidad e hiporeactividad. Al examen físico presentaba movimientos involuntarios tipo pedaleo y movimientos de braceo. Como antecedente positivo presenta vacunación hace 2 meses. No presenta cuadro infeccioso concomitante.

Sin antecedentes pre ni perinatales de relevancia. Desarrollo psicomotor acorde a la edad. Al ingreso se encuentra en mal estado general con sensorio alternante y succión débil. No fija ni sigue con la mirada. El reflejo cocleopalpebral fue negativo bilateralmente. Se observó un estrabismo convergente del ojo izquierdo y lateralización cefálica hacia la derecha, hipotonía generalizada sin sostén cefálico, con inclusión del pulgar bilateral. Los reflejos osteotendinosos estuvieron presentes y simétricos.

En la TAC de cerebro simple se observó hipodensidad en ambos talamos.

La punción lumbar fue normal. Se medicó con ceftriaxona y acyclovir (EV). En los análisis de laboratorio se encontró anemia, trombocitosis y leve aumento de las transaminasas. Los cultivos bacteriológicos y los métodos de detección viral en sangre y LCR fueron negativos. En el EEG bajo sueño se informó trazado integrado bilateralmente por ondas lentas irregulares de predominio posterior bilateral sin paroxismos.

En la RMN de cerebro con contraste se observó hiperintensidad en T2-FLAIR a nivel de ganglios de la base bilaterales, hipointensidad en 2T1 en la misma localización. Estas imágenes no realzan con contraste. Presentó restricción en la difusión. La espectroscopia fue normal.

Se instauró tratamiento con pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/día (EV) por 5 días, fenobarbital vía oral por las convulsiones y trihexifenidilovia oral por los movimientos involuntarios.

Se realizó nueva RMN de encéfalo al año de evolución donde las imágenes antes descritas permanecían de las mismas características; agregándose necrosis en el interior de ambos talamos en la secuencia difusión.

Actualmente presenta parálisis cerebral tipo espástica-distónica.

DISCUSIÓN

La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es una rara enfermedad del SNC de curso fulminante con necrosis tisular que se da durante el curso de una infección viral⁽¹⁾. Se presenta de manera aguda con depresión del sensorio y convulsiones.

Fue descrita por primera vez en 1995 por Mizuguchi et al.⁽²⁾. Su incidencia es desconocida debido a la variabilidad de la presentación clínica y a las dificultades para llegar al diagnóstico. Se presenta con mayor frecuencia en países asiáticos.

Se caracteriza por presentar un cuadro de encefalopatía aguda manifestado por deterioro grave y rápido del nivel de conciencia hasta el coma, en el curso inicial de un proceso febril, aparentemente banal. Este cuadro se sigue de convulsiones de difícil control o estatus epiléptico tónico-clónico generalizado. Frecuentemente se constata en el examen físico posturas mantenidas de decorticación o descerebración, miosis y signos de piramidalismo. Los gérmenes más frecuentemente asociados son Influenza A y B, Parainfluenzae, Coxsackie A9, Rotavirus, Virus Herpes Simplex, Virus herpes 6 y Virus del sarampión. Neilson y colaboradores, describen una mutación con cambio de sentido

(missense, mutación) en el gen que codifica la proteína RanBP2 (proteína de unión RAN-2), en el cromosoma 2q11-13, asociado a una forma familiar con penetración incompleta, con una herencia autosómica dominante (ANE1) (1)

En los análisis se observan grados variables de disfunción hepática sin hiperamonemia. Son anomalías frecuentes la hiperproteínorraquia leve sin pleocitosis. La ausencia de células inflamatorias en el parénquima cerebral es característica, lo que diferencia esta enfermedad de las entidades más comunes, como la encefalomiелitis diseminada aguda y la encefalitis hemorrágica aguda. En la mayoría de los casos no se aísla germen en LCR (1-). El diagnóstico se realiza principalmente por las imágenes en SNC que son características. En la TAC de cerebro se observa hipodensidad en ambos talamos. En la RMN de cerebro típicamente se observan lesiones bilaterales y simétricas en secuencia T2-FLAIR que afecta ambos talamos (hallazgo característico) y zonas de sustancia blanca adyacente (capsula interna) o periventricular, cerebelo y tronco cerebral. En secuencias T1 se observan lesiones hipointensas en la misma distribución^(1, 4, 5). Puede haber hemorragias y zonas cavitadas en las regiones anteriormente mencionadas.

El EEG presenta ondas lentas difusas en fase aguda mientras que en las fases posteriores se puede observar la presencia de paroxismos.

Es importante realizar diagnósticos diferenciales con otras patologías metabólicas y desmielinizantes: Síndrome de Reye-Encefalomiелitis necrotizante aguda- Síndrome de Leigh. (Tabla 1)

TABLA 1

	ANEC	ADEM	Síndrome de Leigh	Síndrome de Reye
Lesiones simétricas	Sí	No siempre	No siempre	
Predilección	Tálamo	Sustancia blanca		
Imagen	ADC	No ADC		Edema cerebral difuso
Células inflamatorias	No	Sí		
Diarrea	Más común			Sí
Convulsión	Más común			Sí
Prt LCR	Más común			Sí
Hiperamonemia	No		Sí	Sí
Hipoglucemia	No		Sí	Sí
Acidosis láctica	No		Sí	Sí
PF hepática alterada AST ALT	Sí Elevada Elevada			No
Otros		Responde a corticosteroides		

ANEC: Encefalopatía necrotizante aguda de la infancia (Acute necrotizing encephalopathy of childhood).

ADEM: Encefalomiелitis diseminada aguda (Acute disseminated encephalomyelitis)

PF: Pruebas de función hepática.

Fuente: tomado de (1,3,6,13-20).

No existe tratamiento eficaz. Se ha descrito buena respuesta a los corticoides en altas dosis en casos aislados. Se instauro tratamiento sintomático de las convulsiones. Se recomienda indicar tratamiento con acyclovir y antibióticos de amplio espectro de entrada como en cualquier proceso encefalítico de causa no conocida.

Generalmente tiene un curso esporádico y no recurre. Se han descrito casos recurrentes y familiares.

El pronóstico de esta enfermedad es variable, va desde la recuperación completa hasta la muerte (1-). La correlación entre las neuroimágenes y las secuelas neurológicas no son buenas; la presencia de hemorragia, cavitación y la extensión de las lesiones se asocian a mayor mortalidad y secuelas permanentes. La mayor parte de los pacientes fallecen en la fase aguda. Los sobrevivientes presentan secuelas de gravedad variable.

Con el uso de la RMN de encéfalo, esta patología es cada vez más sospechada. Sin embargo, la etiología, su fisiopatología, tratamiento y los factores pronósticos aún no están claros.

Mizuguchi et. al. en 1995 propusieron como criterios diagnósticos de ENA los siguientes:

- Encefalopatía aguda luego de una enfermedad viral febril, con rápido deterioro de la conciencia y convulsiones.
- LCR con hiperproteinorraquia sin pleocitosis.
- Neuroimágenes con lesiones simétricas, multifocales, que involucran tálamos, sustancia blanca periventricular, capsula interna, putamen, segmento superior del tronco cerebral y cerebelo^(3, 4).
- Aumento de transaminasas en grado variable sin hiperamonemia, y exclusión de otras enfermedades similares (Síndrome de Leigh; encefalitis herpética, Mitocondriopatías).

A pesar de estos criterios, han sido reportados casos más leves y atípicos^(2, 5). Aunque los niños con ENA no siempre presentan afectación de las áreas cerebrales mencionadas previamente, la participación del tálamo se encuentra presumiblemente en todos los casos⁽³⁾.

CONCLUSIÓN:

La ENA es una enfermedad de evolución rápida, con una morbimortalidad elevada que progresa hasta el coma profundo con posteriores secuelas neurológicas graves, si no se detecta y se trata a tiempo. Las lesiones que involucren ambos tálamos pueden sugerir esta entidad y facilitar un diagnóstico temprano, lo que permite a los pediatras y neurólogos iniciar un tratamiento intensivo de soporte, medicación antiviral, intervención con metilprednisolona como inmunomodulador.

Por lo tanto ante un paciente con deterioro agudo del sensorio y déficit neurológico multifocal, la neuroimagen con compromiso bitalámico, orienta al diagnóstico de ENA, permitiendo iniciar el tratamiento precoz en procura de disminuir las secuelas de esta entidad, aunque no se conozca con precisión si estas intervenciones puedan disminuir las secuelas graves.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Wong EM, Simon RA, Zimmerman HS, Wang CH, Toh SH. Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood: Correlation of MR Findings and Clinical Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(9):1919-23.
2. Seo HE, Hwang SK, Choe BH, Cho MH, Park SP, Kwon S. Clinical Spectrum and Prognostic Factors of Acute Necrotizing Encephalopathy in Children. *J Korean Med Sci* 2010; 25(3): 449-53.
3. Skelton BW, Hollingshead MC, Sledd AT, Phillips CD, Castillo M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: typical findings in an atypical disease. *Pediatr Radiol* 2008 38(7):810-813.
4. Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009;31(3):221-7.
5. Goo HW, Choi CG, Yoon CH, Ko TS. Acute Necrotizing Encephalopathy: Diffusion MR imaging and localized Proton MR Spectroscopic findings in two infants. *Korean J Radiol* 2003;4(1):61-65.
6. Mastroianni SD, Voudris KA, Katsarou E, Giannis D, Mavromatis P, Vagiakou EA, Skardoutsou A. Acute necrotizing encephalopathy associated with parainfluenza virus in a Caucasian child. *Journal of Child Neurology* 2003;18(8):570-2.
7. Handique SK, Das RR, Barman K, Medhi N, Saharia B, Saikia P, Ahmed SA. Temporal Lobe Involvement in Japanese Encephalitis: Problems in Differential Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(5):1027-1031.
8. Erasmov B, Nudelman V, Felix MM, Amaro E, Handfas B, Radvany J, Stape A, Troste E. Encefalopatía necrotizante aguda: paciente con evolución recidivante y letal. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(2-A):358-361.
9. Neilson DE, Adams MD, Orr CM. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet* 2009;84(1):44-51.